

Uveítes Posteriores Não Infecciosas

Portaria SAS/MS nº 498, de 23 de abril de 2010.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foi realizada pesquisa de literatura na base de dados da biblioteca virtual em saúde da Bireme/Lilacs, Biblioteca Nacional de Medicina e Instituto Nacional de Saúde através do Medline/Pubmed a partir dos termos *uveitis*, *immunosuppressive therapy*, *immunomodulatory therapy*, *ocular inflammatory disease*. Uveíte, imunossupressão e terapia imunomodulatória geraram citações que foram refinadas por data, de janeiro de 2005 a setembro de 2009, e por estudos realizados em humanos. Foram selecionados trabalhos referentes ao tratamento e à epidemiologia de uveítes posteriores não infecciosas para a inclusão neste protocolo. Estudos anteriores a 2005 e já descritos em outras revisões não foram revisados.

2 INTRODUÇÃO

Uveíte corresponde à inflamação da úvea, camada vascular média dos olhos, e pode ser classificada como anterior (íris), intermediária (corpo ciliar e vítreo) e posterior (vítreo, retina, coróide e esclera). Uveítes com acometimento de mais de uma porção uveal são chamadas de difusas, apresentando geralmente acometimento bilateral. As doenças oculares inflamatórias são causa importante de cegueira (acuidade visual com melhor correção < 20/400 ou 0,05) e de baixa visão (acuidade visual com melhor correção entre 20/70 ou 0,3 e 20/200 ou 0,1) no mundo todo. A incidência anual de uveíte varia, de acordo com o país, entre 17-52 casos por 100.000 habitantes, com uma prevalência de 38-714 casos por 100.000 habitantes^{1,2}. As uveítes são responsáveis por cerca de 10% dos casos de deficiência visual no mundo ocidental e aproximadamente 35% dos pacientes referem cegueira ou baixa visão^{1,2}.

Sua apresentação é bastante variável, desde inflamação ocular primária até uveíte associada a doença inflamatória sistêmica. As uveítes podem ser divididas em infecciosas, nas quais o patógeno responsável é identificado e o paciente é submetido a tratamento antimicrobiano específico, e não infecciosas. As principais causas de uveítes posteriores não infecciosas estão listadas a seguir.

- Uveítes oculares primárias
 - coriorretinopatia de *birdshot*
 - coroidite serpiginosa
 - coroidite multifocal com pan-uveíte
 - esclerite posterior
 - oftalmia simpática
 - síndrome dos pontos brancos
 - uveíte intermediária idiopática (*pars planitis*)
 - vasculite retiniana idiopática
- Uveítes associadas às doenças sistêmicas
 - artrite psoriásica
 - doença de Behçet
 - doença inflamatória intestinal
 - esclerose múltipla
 - granulomatose de Wegener
 - lúpus eritematoso sistêmico

Consultores: Jacobo Melamed, Felipe Diligenti, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

- poliarterite nodosa
- policondrite recorrente
- sarcoidose
- síndrome de Sjögren
- síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

As doenças sistêmicas apresentam acometimento ocular variável. A doença de Behçet cursa com uveíte difusa e vasculite retiniana em cerca de 70% dos casos, sendo uveíte um dos critérios maiores para o diagnóstico clínico da doença e podendo ser a manifestação inicial, precedendo os demais sintomas em até anos³. Da mesma forma, sarcoidose se manifesta como uveíte em 20%-50% dos pacientes, esclerose múltipla se apresenta com neurite óptica em até 50% dos casos, vasculite retiniana em 10%-39% e uveíte isolada em 1%-16%. Em doenças que cursam com presença do anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) como granulomatose de Wegener e poliarterite nodosa, uveíte está presente em 10%-20% dos pacientes, sendo que a primeira pode causar manifestações oculares em até 90% deles³. Doenças do tecido conjuntivo, entre elas lúpus eritematoso sistêmico, cursam com vasculite em 10%-30% dos casos. Em menor escala, pacientes com doença inflamatória intestinal e artrite psoriásica apresentam uveíte em torno de 10%; síndrome de Sjögren em casos raros pode evoluir com uveíte posterior. Doença de Vogt-Koyanagi-Harada é uma síndrome uveomeningea multissistêmica caracterizada por resposta autoimune dirigida aos antígenos melanocíticos dos olhos, da pele e do sistema nervoso central e auditivo. A manifestação ocular é uveíte difusa bilateral com edema de papila, descolamento seroso da retina neurosensorial, defeito na impermeabilidade do epitélio pigmentar da retina, com discreta ou nenhuma vitreíte³.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- H30.0 Inflamação coriorretiniana focal
- H30.1 Inflamação coriorretiniana disseminada
- H30.2 Ciclite posterior
- H30.8 Outras inflamações coriorretinianas

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico de uveíte posterior não infecciosa é iniciado pelo exame oftalmológico clínico completo, com medida da acuidade visual, avaliação dos reflexos pupilares, biomicroscopia de segmento anterior, tonometria e fundoscopia direta e indireta. O exame oftalmológico clínico deve identificar alterações oculares compatíveis com quadro de uveíte posterior, como celularidade no humor aquoso e vítreo, precipitados ceráticos, nódulos e áreas de atrofia iriana, aumento ou diminuição da pressão intraocular, hiperemia conjuntival episcleral ou escleral, opacificação do cristalino, lesão focal ou difusa de retina ou coróide, edema retiniano, embainhamento vascular, isquemia retiniana e trombose retiniana. Devido ao grande número de doenças que podem manifestar quadro de uveíte posterior, devem ser realizados, a partir da suspeita clínica, exames complementares, visando à identificação do fator etiológico.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E DE IMAGEM

A partir do quadro clínico de uveíte posterior, é obrigatória a exclusão de causas infecciosas virais, bacterianas, parasitárias, protozoárias e fúngicas através de sorologias, exame clínico sistêmico, exames culturais, reação intradérmica e biópsia.

Exames complementares, como angiografia fluoresceínica (retinografia fluorescente bilateral), ultrassonografia ocular, tomografia de coerência óptica (OCT) e medidores de inflamação sistêmica, são úteis para quantificar o grau de acometimento inflamatório.

Avaliação sistêmica clínica, tipagem de imunocomplexos (como o HLA-B27), punção lombar e exames de imagem (como tomografia computadorizada, raio X, ressonância magnética e cintilografia) podem ser necessários na investigação complementar de doenças sistêmicas associadas e na exclusão de etiologias infecciosas e síndromes de mascaramento. Se o quadro clínico for compatível com exames inflamatórios e as etiologias infecciosas e neoplásicas forem excluídas, o diagnóstico de uveíte posterior não infecciosa pode ser estabelecido.

O diagnóstico de uveítes sabidamente graves recebe atenção especial, já que elas necessitam de tratamento mais agressivo desde as fases iniciais da doença. Os critérios diagnósticos para doença de Behçet incluem úlceras orais e genitais recorrentes, uveíte, lesões cutâneas e teste da patergia positivo. O diagnóstico já pode ser confirmado na presença de úlceras orais associadas a 2 ou mais critérios. Coroidite serpiginosa é diagnosticada por angiografia fluoresceínica, que revela as lesões de coroidite cicatrizadas e em atividade. Vasculite retiniana idiopática é um diagnóstico de exclusão. Sua apresentação é de vasculite retiniana difusa sem associações sistêmicas.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem:

- diagnóstico confirmado de uveíte posterior imunomediada, não infecciosa, de evolução crônica e grave, com risco potencial de perda funcional.

Para o uso dos imunossupressores ciclosporina e azatioprina, além do diagnóstico confirmado de uveíte posterior não infecciosa, deve haver:

- falha na terapêutica com corticosteroide em monoterapia;
- toxicidade aguda ou crônica, presente ou presumida, ou contraindicação ao uso de corticosteroide por qualquer via de administração;
- diagnóstico de uveítes sabidamente graves, como doença de Behçet, coroidite serpiginosa e vasculites retinianas idiopáticas.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem as seguintes condições:

- suspeita clínica de infecção intraocular;
- contraindicação ou intolerância aos medicamentos especificados.

7 CASOS ESPECIAIS

Gestantes

Os corticosteroides apresentam um risco teórico de insuficiência placentária e um risco conhecido de baixo peso ao nascimento. Recomenda-se a utilização da menor dose possível e cuidado especial durante o primeiro trimestre da gestação. Não existem estudos definitivos sobre o emprego dos demais imunossupressores durante a gestação. Há consenso entre especialistas de que corticosteroides, azatioprina e ciclosporina são opções viáveis para uso durante a gestação em casos de doença moderada ou grave. O risco gestacional pelo uso de medicamentos é descrito da seguinte forma^{4,5}:

- prednisona e ciclosporina: risco C – estudos em animais têm demonstrado efeitos teratogênicos sobre o feto, mas não existem estudos em mulheres. Somente devem ser administradas se o benefício esperado para a mãe justificar o risco potencial para o feto;
- azatioprina: risco D – há claras evidências de risco teratogênico, mas os benefícios trazidos com o uso podem torná-la aceitável.

Nutrizes

Inexistem estudos definitivos sobre o risco de amamentação durante o uso de imunossupressores. Considerando fatores como a passagem através do leite materno, os medicamentos são classificados como compatíveis, não recomendados e contraindicados na amamentação. Prednisona é o único classificado como compatível com amamentação. Imunossupressores de diferentes classes têm passagem desconhecida pelo leite materno, estando no grupo dos não recomendados^{4,5}.

Adultos em idade fértil

As pacientes devem ser esclarecidas quanto aos riscos de gestação na vigência do tratamento,



sendo indicado mais de um método anticoncepcional durante o período, principalmente para as usuárias de azatioprina².

Crianças

Corticosteroide sistêmico apresenta os mesmos efeitos adversos causados em adultos, principalmente os relacionados ao uso crônico. Retardo do crescimento é também observado em crianças usuárias de corticosteroide. Estudos envolvendo uso de imunossupressão em crianças não demonstraram risco aumentado em relação ao observado em adultos. Determinados efeitos adversos, como nefrotoxicidade, parecem ser mais leves em crianças. O ajuste das doses deve ser realizado de acordo com o peso ou a superfície corporal^{2,6}.

Hepatopatas

Azatioprina apresenta maior risco de hepatotoxicidade, estando indicado uso cauteloso do medicamento em hepatopatas. Estudos sugerem a realização de exames sorológicos (para hepatites B e C), avaliação funcional hepática e abstinência alcoólica em usuários de azatioprina^{2,6}.

Nefropatas

Vários imunossupressores apresentam excreção renal, estando indicado controle periódico da função renal. Nefrotoxicidade é um dos principais efeitos adversos da ciclosporina, sendo necessária cautela na prescrição^{2,6}.

Cardiopatas

Ciclosporina apresenta como efeito adverso hipertensão arterial sistêmica, devendo ser prescrita com cautela para pacientes cardiopatas^{2,6}.

8 COMITÊ DE ESPECIALISTAS

A apresentação diversificada das uveítes posteriores não infecciosas e o grande número de associações sistêmicas dificultam, algumas vezes, o diagnóstico e o acompanhamento do paciente. É benéfica a existência de comitês de especialistas que colaborem com a prescrição e o acompanhamento do tratamento.

9 CENTRO DE REFERÊNCIA

Pacientes em imunossupressão com uveíte devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de Centro de Referência facilita o tratamento, bem como o manejo das doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos.

10 TRATAMENTO

O tratamento das uveítes posteriores não infecciosas é baseado na busca da homeostase imunológica dos pacientes. A terapia visa a supressão da reatividade imune aberrante e a manutenção da integridade do sistema de defesa do hospedeiro pelo maior tempo possível. A principal classe de medicamentos para atingir tais objetivos são os corticosteroides, representados pela prednisona⁶. Desvantagens de seu uso são os efeitos adversos locais, como aumento da pressão intraocular e catarata, e os sistêmicos, como osteoporose, síndrome de Cushing, diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, necrose asséptica de cabeça de fêmur e outros⁶. Além dos efeitos adversos, eventualmente não ocorre controle adequado da doença com o uso isolado de corticosteroides. Medicamentos imunossupressores de diferentes classes desempenham papel importante no controle de uveítes posteriores não infecciosas, servindo como redutores da dose ou poupadores de corticosteroide e adjuvantes no controle inflamatório.

Imunossupressores^{2,6} estão indicados principalmente para pacientes com as seguintes condições:

- sem resposta adequada a corticosteroide em monoterapia;
- com necessidade de dose de corticosteroide sistêmico com toxicidade intolerável para o controle da doença;
- com indicação de uso crônico a longo prazo de corticosteroides sistêmicos;
- com uveíte de caráter agressivo e com rápido comprometimento funcional.

Geralmente medicamentos imunossupressores apresentam efeito terapêutico pleno após algumas semanas de uso, motivo pelo qual são geralmente iniciados de forma simultânea ao corticosteroide sistêmico, que tem sua dose progressivamente reduzida ou descontinuada após a estabilização da doença. Diversos estudos mostraram a eficácia e a segurança de diferentes imunossupressores no tratamento de doença ocular inflamatória^{2,6}.

Sobre os inibidores das células T ou inibidores da calcineurina, representados pela ciclosporina, há inúmeros estudos reforçando seu uso no tratamento de uveítes posteriores não infecciosas. Ensaio clínico randomizado demonstraram eficácia superior da ciclosporina sobre o uso isolado de corticosteroide, colchicina, placebo e clorambucila no controle de uveítes diversas, inclusive a doença de Behçet⁷⁻¹¹. A associação de ciclosporina e corticosteroide obteve resultados ainda melhores no controle da inflamação ocular¹². Estudos de coorte, séries de casos não controladas e artigos de revisão também apontam para a eficácia da ciclosporina em uveítes refratárias, coroidite multifocal, uveíte em crianças, coriorretinopatia de *birdshot*, doença de Behçet, oftalmia simpática, coroidite serpigínosa e síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada¹³⁻²¹.

Antimetabólitos, representados pela azatioprina, também apresentam eficácia no controle de uveítes posteriores não infecciosas. Ensaio clínico randomizado em pacientes com doença de Behçet mostrou eficácia da azatioprina na redução da incidência de doença ocular e acometimento do segundo olho e controle da uveíte com redução do número de episódios de hipópio²². Estudo de coorte com acompanhamento médio de 8 anos evidenciou eficácia da azatioprina no controle de diversos tipos de uveíte²³. Séries de casos e estudos não controlados reforçam a evidência de benefício no uso de azatioprina em pacientes com uveíte refratária, coroidite serpigínosa, coroidite multifocal, doença de Behçet, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ou *pars planitis* e fazem referência ao sucesso do uso de azatioprina em monoterapia ou associada a ciclosporina ou corticosteroide^{2,19,24,25}.

10.1 FÁRMACOS

- Ciclosporina: cápsulas de 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg; solução oral 100 mg/ml
- Azatioprina: cápsulas de 50 mg
- Prednisona: comprimidos de 5 mg e de 20 mg

10.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Ciclosporina: 2-5 mg/kg/dia, divididos em 2 tomadas, por via oral; dose máxima até 7 mg/kg/dia
- Azatioprina: 1-3 mg/kg/dia, por via oral; dose máxima até 4 mg/kg/dia
- Prednisona: 1-2 mg/kg/dia, por via oral

10.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

A grande variabilidade de apresentações e etiologias das uveítes posteriores não infecciosas não permite o estabelecimento de tempo-padrão de tratamento, sendo necessária constante reavaliação da doença e do quadro ocular. A resposta ao tratamento é o principal fator que define o tempo de uso de cada medicamento. Em pacientes com doença aguda, um tratamento curto com corticosteroide sistêmico, por via oral, de 3 a 6 semanas, pode ser suficiente para a melhora do quadro ocular. Uveítes agudas sabidamente mais graves, como síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, doença de Behçet, coroidite serpigínosa e vasculites retinianas idiopáticas, frequentemente necessitam de doses maiores de corticosteroides, podendo se optar por pulsoterapia intravenosa por 3 dias seguida de corticosteroide, por via oral, durante 3-6 semanas, ou administração do medicamento por injeção periocular ou intravítrea. Em pacientes com doença crônica, pode ser necessária uma dose inicial de corticosteroide seguida de redução gradual e manutenção com doses menores associadas ou não a outros imunossupressores. Uma vez iniciada sua administração, os imunossupressores são usualmente mantidos por um período de 6-24 meses, após o qual as doses são reduzidas lentamente, com pequenos decréscimos a cada 4-6 semanas, sempre observando a atividade inflamatória ocular. Alguns pacientes necessitam de imunossupressores indefinidamente para controle da doença ocular.

A interrupção do tratamento é definida por controle adequado da inflamação ocular de forma individualizada ou pela instalação de efeitos adversos intoleráveis específicos de cada medicamento.



10.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Resolução do episódio de inflamação aguda
- Prevenção ou minimização de sequelas estruturais e funcionais secundárias à inflamação ocular
- Prevenção ou redução do número de recaídas de uveítes crônicas ou recorrentes
- Manutenção ou melhora da acuidade visual

11 MONITORIZAÇÃO

Pacientes em uso de corticosteroide por mais de 3 meses, por via oral, devem ter pressão arterial e glicemia medidas mensalmente e sódio e potássio a cada 60 dias. Durante o período da corticoterapia, recomenda-se observar a redução do risco de perda óssea, conforme preconizado em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, do Ministério da Saúde. Exercícios físicos regulares e alimentação adequada colaboram para o controle do ganho de peso. É necessária profilaxia de parasitoses. Teste de Mantoux deve ser realizado para investigação de contato com *Mycobacterium tuberculosis* influenciando na decisão sobre quimiprofilaxia ou tratamento.

Usuários de ciclosporina devem controlar a pressão arterial e os níveis de creatinina e ureia séricos a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de uso e, após, mensalmente. Sódio, potássio, ácido úrico, triglicerídios, colesterol total, HDL colesterol e transaminases hepáticas devem ser acompanhados a cada 3 meses. A dose subsequente a ser administrada requer ajustes individuais com o objetivo de obter o máximo efeito imunossupressor com o mínimo de toxicidade. Pacientes que apresentarem alteração relevante dos controles clínicos ou laboratoriais devem ter a dose de ciclosporina reduzida em 25%-50% da dose inicial; se ainda permanecerem com alterações, está indicada suspensão do medicamento². Os principais efeitos adversos dos imunossupressores inibidores de células T são toxicidade renal, hipertensão arterial, intolerância gastrointestinal, hipertricose, hiperplasia de gengiva, mialgia, tremor, parestesias, hiperuricemia e desequilíbrio hidroeletrólítico².

Pacientes em tratamento com azatioprina devem realizar hemograma com contagem de plaquetas e controle das transaminases hepáticas a cada 4-6 semanas. Hepatotxicidade, caracterizada por elevação de 1,5 vez o valor normal máximo de transaminases hepáticas, indica necessidade de redução de 50 mg/dia com nova aferição após 2 semanas. Na ausência de resposta, o medicamento deve ser descontinuado². Os principais efeitos adversos dos imunossupressores antimetabólitos são cansaço, intolerância gastrointestinal, hepatotoxicidade, supressão de medula óssea, pneumonia intersticial, infecções oportunistas e neoplasia de pele não melanocítica²⁶. Coorte comparativa entre os imunossupressores antimetabólitos sugere que os efeitos adversos são mais frequentes com o uso de azatioprina²⁷.

12 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

A grande variabilidade de apresentações e etiologias das uveítes posteriores não infecciosas não permite o estabelecimento de tempo-padrão de tratamento, sendo necessária constante reavaliação da doença e do quadro ocular. A resposta ao tratamento e a incidência de efeitos adversos são os principais fatores para definição do tempo de tratamento necessário com cada medicamento.

13 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

A liberação ou dispensação dos medicamentos para o tratamento de uveítes posteriores não infecciosas deve ocorrer após análise de laudo médico com informações clínicas, como acuidade visual, diagnóstico compatível com a CID-10 constante deste protocolo, características clínicas sumarizadas, medicamentos utilizados previamente com o fim de tratar a doença e seus efeitos adversos ou falha da terapêutica a indicar associação ou troca de imunossupressor.

O protocolo de reavaliação da liberação do medicamento pode incluir:

- reavaliação pelo gestor após 2 meses do início do tratamento, através de laudo do médico prescritor que informe se o paciente se adaptou bem ao medicamento, com efeitos adversos toleráveis, e se irá permanecer sob uso prolongado;
- reavaliações subsequentes com intervalo de 6 meses para renovação ou interrupção do medicamento durante os primeiros 2 anos de tratamento;
- reavaliações com intervalo de 12 meses para renovação ou interrupção do medicamento a partir do terceiro ano de tratamento;

- reavaliações clínicas com o médico assistente devem ser definidas de acordo com a gravidade da doença, a resposta ao tratamento, os efeitos adversos e as complicações oculares.

14 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

15 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2005;45(2):1-13.
2. Kim EC, Foster CS. Immunomodulatory therapy for the treatment of ocular inflammatory disease: evidence-based medicine recommendations for use. *Int Ophthalmol Clin.* 2006;46(2):141-64.
3. Díaz-Valle D, Méndez R, Arriola P, Cuiña R, Ariño M. [Non-infectious systemic diseases and uveítes]. *An Sist Sanit Navar.* 2008;31(Suppl 3):97-110. Spanish.
4. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk.* 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998.
5. Bermas BL. Use of immunosuppressive drugs in pregnancy and lactation [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2009 [cited 2010 May 26]. Available from: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~UJr7b8x6Y856O&selectedTitle=4~150>.
6. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(4):492-513.
7. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Stevens G Jr, Mellow SD, Green SB. Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1991;112(2):138-46.
8. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet.* 1989;1(8647):1093-6.
9. Vitale AT, Rodriguez A, Foster CS. Low-dose cyclosporin A therapy in treating chronic, noninfectious uveitis. *Ophthalmology.* 1996;103(3):365-73.
10. de Vries J, Baarsma GS, Zaal MJ, Boen-Tan TN, Rothova A, Buitenhuis HJ, et al. Cyclosporin in the treatment of severe chronic idiopathic uveitis. *Br J Ophthalmol.* 1990;74(6):344-9.
11. BenEzra D, Cohen E, Chajek T, Friedman G, Pizanti S, de Courten C, et al. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behçet's syndrome. *Transplant Proc.* 1988;20(3 Suppl 4):136-43.
12. Whitcup SM, Salvo EC Jr, Nussenblatt RB. Combined cyclosporine and corticosteroid therapy for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Am J Ophthalmol.* 1994;118(1):39-45.
13. Jap A, Chee SP. Immunosuppressive therapy for ocular diseases. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19(6):535-40.
14. Michel SS, Ekong A, Baltatzis S, Foster CS. Multifocal choroiditis and panuveitis: immunomodulatory therapy. *Ophthalmology.* 2002;109(2):378-83.
15. Vitale AT, Rodriguez A, Foster CS. Low-dose cyclosporine therapy in the treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Ophthalmology.* 1994;101(5):822-31.
16. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, et al. Behçet's disease: a contemporary review. *J Autoimmun.* 2009;32(3-4):178-88. Epub 2009 Mar 26.
17. Chan CC, Roberge RG, Whitcup SM, Nussenblatt RB. 32 cases of sympathetic ophthalmia. A retrospective study at the National Eye Institute, Bethesda, Md., from 1982 to 1992. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(5):597-600.
18. Akpek EK, Baltatzis S, Yang J, Foster CS. Long-term immunosuppressive treatment of serpiginous choroiditis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2001;9(3):153-67.
19. Fang W, Yang P. Vogt-koyanagi-harada syndrome. *Curr Eye Res.* 2008;33(7):517-23.
20. Murphy CC, Greiner K, Pliskova J, Duncan L, Frost NA, Forrester JV, et al. Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(5):634-41.
21. Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, Tüzün B, Işçimen A, Tüzün Y, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed

- cyclophosphamide in Behçet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol.* 1992;76(4):241-3.
22. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med.* 1990;322(5):281-5.
 23. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, Mat C, Yurdakul S, Tüzün Y, et al. Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum.* 1997;40(4):769-74.
 24. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, Liesegang TL, Pujari SS, Rosenbaum JT, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(4):500-9.e2. Epub 2009 Jul 1.
 25. Pacheco PA, Taylor SR, Cuchacovich MT, Diaz GV. Azathioprine in the management of autoimmune uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2008;16(4):161-5.
 26. Singh G, Fries JF, Spitz P, Williams CA. Toxic effects of azathioprine in rheumatoid arthritis. A national post-marketing perspective. *Arthritis Rheum.* 1989;32(7):837-43.
 27. Galor A, Jabs DA, Leder HA, Kedhar SR, Dunn JP, Peters GB 3rd, et al. Comparison of antimetabolite drugs as corticosteroid-sparing therapy for noninfectious ocular inflammation. *Ophthalmology.* 2008;115(10):1826-32. Epub 2008 Jun 25.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Ciclosporina, Azatioprina e Prednisona

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **ciclosporina, azatioprina e prednisona**, indicadas para o tratamento de **uveítes posteriores não infecciosas**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer a seguinte melhora:

- melhora da inflamação aguda;
- prevenção ou minimização dos problemas relacionados à inflamação nos olhos;
- prevenção ou redução do número de recaídas de uveítes crônicas ou recorrentes;
- manutenção ou melhora da qualidade da visão.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- não se sabe ao certo os riscos do uso de ciclosporina na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- há riscos para o feto durante a gravidez, porém o benefício do uso de azatioprina pode ser maior do que o risco e isso deve ser discutido com o médico;
- efeitos adversos da ciclosporina – problemas nos rins e no fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, alterações na gengiva, aumento do colesterol e triglicerídios, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dor de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada à temperatura e aumento das mamas;
- efeitos adversos da azatioprina – diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa;
- efeitos adversos da prednisona – retenção de sódio e água, insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, perda de potássio, alcalose hipopotassêmica, hipertensão arterial, fraqueza muscular, miopatia por corticosteroide, perda de massa muscular, agravamento dos sintomas de miastenia *gravis*, osteoporose, necrose asséptica da cabeça do fêmur e do úmero, fratura patológica de ossos longos e vértebras, ruptura de tendão, úlcera péptica com possível perfuração e hemorragia, pancreatite, distensão abdominal, esofagite ulcerativa, petéquias e equimoses, eritema facial, retardo na cicatrização, atrofia cutânea, sudorese excessiva, supressão da reação a testes cutâneos, urticária, edema angioneurótico, dermatite alérgica, convulsões, aumento de pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral) geralmente após tratamento, vertigem, cefaleia, irregularidades menstruais, desenvolvimento de estado cushingoide, insuficiência suprarrenal ou hipofisária secundária, principalmente em casos de estresse (cirurgias, trauma ou doença), redução da tolerância aos carboidratos, manifestação de diabetes melito latente, aumento da necessidade de insulina ou hipoglicemiantes orais em pacientes diabéticos, supressão do crescimento fetal ou infantil, catarata subcapsular posterior, aumento da pressão intraocular, glaucoma,



exoftalmia, balanço nitrogenado negativo devido ao catabolismo proteico, euforia, depressão grave com manifestações psicóticas, alterações da personalidade, hiperirritabilidade, insônia, alterações do humor, reações de hipersensibilidade ou anafilactoides e reações do tipo choque ou de hipotensão.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

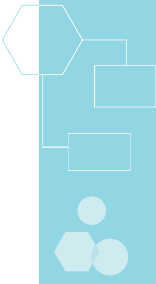
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

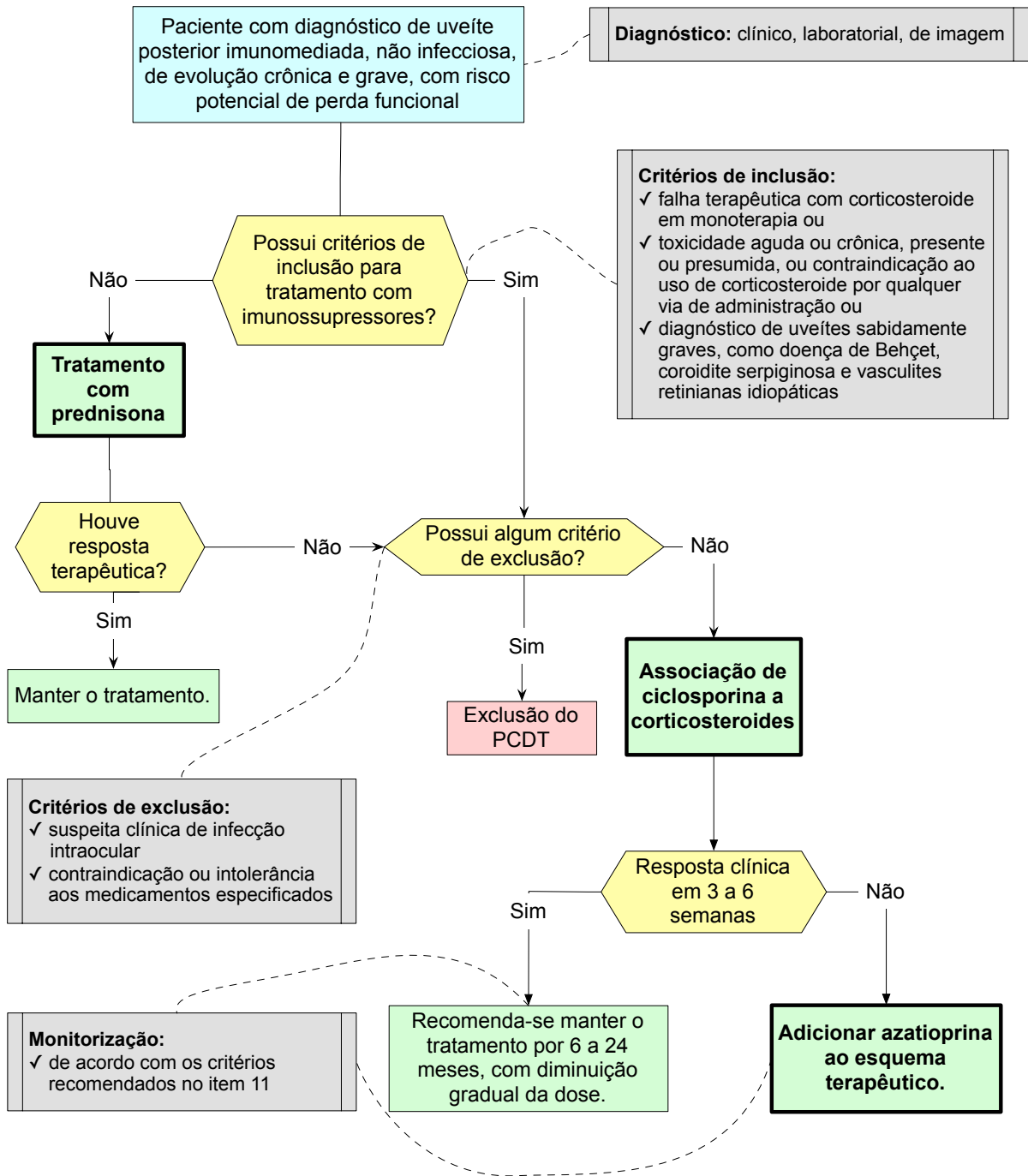
- ciclosporina
- azatioprina
- prednisona

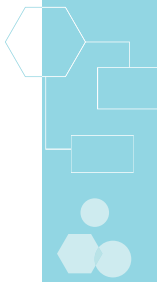
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

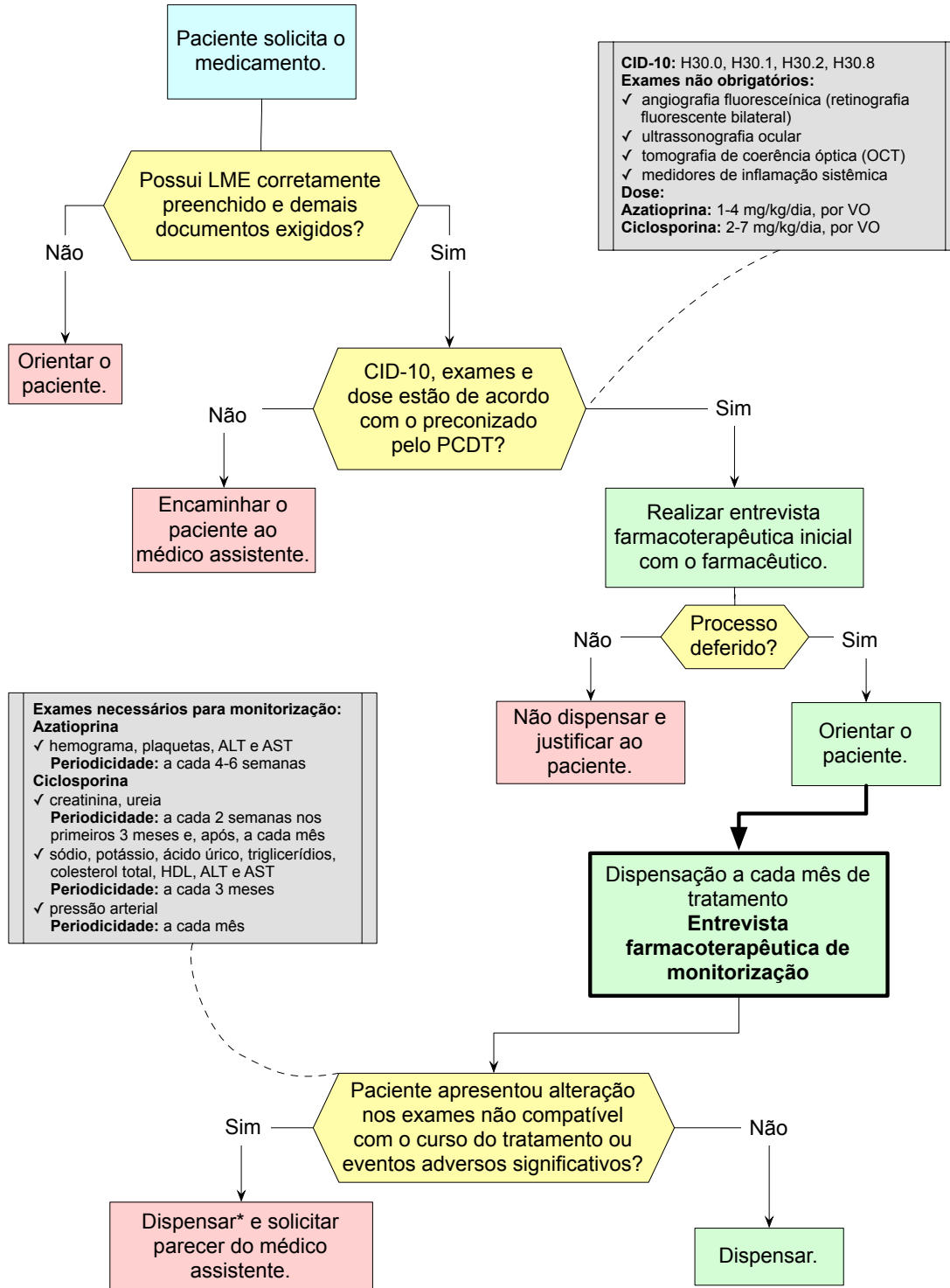


Fluxograma de Tratamento Uveítes Posteriores Não Infecciosas





Fluxograma de Dispensação de Ciclosporina e Azatioprina Uveítes Posteriores Não Infecciosas



* **Observação:** em caso de eventos adversos intoleráveis ou controle adequado da inflamação ocular: **não dispensar.**



Ficha Farmacoterapêutica

Uveítes Posteriores Não Infecciosas

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: Masculino Feminino DN: ____ / ____ / ____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a causa da uveíte posterior não infecciosa?

- Coriorretinopatia de *birdshot*
- Coroidite serpiginosa
- Coroidite multifocal com pan-uveíte
- Esclerite posterior
- Oftalmia simpática
- Síndrome dos pontos brancos
- Uveíte intermediária idiopática (*pars planitis*)
- Vasculite retiniana idiopática

- Artrite psoriásica
- Doença de Behçet
- Doença inflamatória intestinal
- Esclerose múltipla
- Granulomatose de Wegener
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Poliarterite nodosa
- Policondrite recorrente
- Sarcoidose
- Síndrome de Sjögren
- Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

2.2 Qual o intervalo de tempo entre o primeiro sintoma e o diagnóstico definitivo?

2.3 Possui outras doenças diagnosticadas?

- não
- sim → Quais? _____

(azatioprina: uso cauteloso em hepatopatas; ciclosporina: uso cauteloso em nefropatas e cardiopatas)

2.4 Faz uso de outros medicamentos? não sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

 não sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames Laboratoriais – Monitorização dos Medicamentos Utilizados*

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista**							
Data							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Plaquetas							
Ureia							
Creatinina							
Sódio							
Potássio							
Ácido úrico							
Colesterol total							
HDL							
Triglicerídios							
ALT							
AST							

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data prevista**						
Data						
Hemoglobina						
Leucócitos						
Neutrófilos						
Linfócitos						
Plaquetas						
Ureia						
Creatinina						
Sódio						
Potássio						
Ácido úrico						
Colesterol total						
HDL						
Triglicerídios						
ALT						
AST						

* Completar a tabela de acordo com os medicamentos utilizados.

** A periodicidade dos exames varia conforme o medicamento.



Para azatioprina (monitorizar hemograma, plaquetas, AST e ALT antes do início do tratamento a cada mês)

- 3.1 Apresentou AST e ALT com elevação de 1,5 vez o valor normal?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (o medicamento deve ter a dose reduzida para 50 mg/dia com novo exame após 2 semanas; na ausência de resposta, o medicamento deve ser suspenso)

Para ciclosporina (monitorizar pressão arterial e creatinina antes do início do tratamento e repetir a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, mensalmente. Sódio, potássio, ácido úrico, triglicéridios, colesterol total, HDL colesterol, AST e ALT antes do início do tratamento e a cada 3 meses)

- 3.2 Desenvolveu hipertensão ao longo do tratamento?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser reduzida de 25%-50%; persistindo a hipertensão, o tratamento deve ser suspenso)
- 3.3 Houve alteração significativa dos exames laboratoriais?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser reduzida de 25%-50%; persistindo a alteração, o tratamento deve ser suspenso)

Para ambos os medicamentos

- 3.4 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)
 não → Dispensar
 sim → Passar para a pergunta 3.5
- 3.5 Precisa de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

Data da entrevista	Evento adverso	*Intensidade	♣ Conduta

Principais reações adversas já relatadas: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, melena, febre, calafrios, diminuição de apetite, alterações na pele, cefaleia, aftas, artralgias, falta de ar, cansaço, fraqueza, alterações na gengiva, mialgias, problemas gastrointestinais, hipertricose, tremores, parestesias

*** Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

♣ Conduta: (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente Azatioprina e Ciclosporina

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **UVEÍTES POSTERIORES NÃO INFECCIOSAS**.

1 DOENÇA

- Uveíte é uma inflamação da úvea, que é uma parte do globo ocular. Várias são as causas de uveítes posteriores não infecciosas desde doenças que acometem somente os olhos (tais como esclerite posterior e oftalmia simpática) até doenças mais complexas (como artrite e lúpus).

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, mas melhora a inflamação e a visão e previne complicações.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve o medicamento na embalagem original.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos ou cápsulas (sem mastigar ou abrir) com ajuda de um líquido, de preferência junto às refeições.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como dor de cabeça, náuseas, vômitos, diarreia, queda de cabelo, perda de apetite, reações alérgicas, febre, calafrios, falta de ar.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames:

Para azatioprina – hemograma, plaquetas, ALT e AST a cada mês

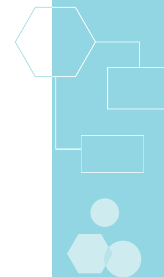
Para ciclosporina – creatinina, ureia a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses e, após, a cada mês; sódio, potássio, ácido úrico, triglicerídios, colesterol total, HDL, ALT e AST a cada mês

8 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

9 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



GRUPO TÉCNICO

Ana Claudia Sayeg Freire Murahovschi

Fisioterapeuta
Ministério da Saúde

Mauro Medeiros Borges

Médico
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Bárbara Corrêa Krug

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Paulo Dornelles Picon

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques

Médico
Ministério da Saúde

Priscila Gebrim Louly

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Guilherme Geib

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rafael Selbach Scheffel

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

José Miguel do Nascimento Júnior

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Ricardo de March Ronsoni

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

José Miguel Dora

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Roberto Eduardo Schneiders

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Karine Medeiros Amaral

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rodrigo Fernandes Alexandre

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Liliana Rodrigues do Amaral

Enfermeira
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rodrigo Machado Mundim

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Luana Regina Mendonça de Araújo

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Vanessa Bruni Vilela Bitencourt

Farmacêutica Bioquímica
Ministério da Saúde

Maria Inez Pordeus Gadelha

Médica
Ministério da Saúde

Vania Cristina Canuto Santos

Economista
Ministério da Saúde

Mariama Gaspar Falcão

Farmacêutica
Ministério da Saúde